

Aus der Augenklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. E. Schreck

Der Glucoseverbrauch
von überlebenden Linsenepithelien und
Irisgewebe unter dem Einfluß
von Aceclidine

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Gisela Dengler
geb. Frank
aus Hersbruck

1977

1977 № 3 12

Aus der Augenklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. E. Schreck

**Der Glucoseverbrauch
von überlebenden Linsenepithelien und
Irisgewebe unter dem Einfluß
von Aceclidine**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Gisela Dengler
geb. Frank
aus Hersbruck

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan : Prof.Dr.med.E.Rügheimer

Referent : Priv.Do. Dr.med.U.Mayer

Koreferent : Prof.Dr.med.E.Schreck

Tag der mündlichen Prüfung: 29.9.1977

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung und Zielsetzung

- a. Wirkungsprinzip und Einteilung der Miotika
- b. Pharmakologie
- c. Literaturüberblick
- d. Gewebekulturen als Modell zu Stoffwechseluntersuchungen

B. Material und Methoden

C. Ergebnisse

- a. Biomikroskopie
- b. Glucoseverbrauch

D. Diskussion

- a. Glucoseverbrauch unter Pilocarpin - einwirkung
- b. Toxizität von Aceclidine und Pilo - carpin
- c. Konzentration von Aceclidine im Kammerwasser

E. Zusammenfassung

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einleitung und Zielsetzung

Ziel der medikamentösen Glaukomtherapie ist die intraokulare Drucksenkung. Das Wirkungsprinzip der Miotika beruht (vgl. LEYDHECKER, HEILMANN, u.a.) meistens auf einer Pupillenverengung, wodurch sich der Kammerwinkel erweitert und somit der Kammerwasserabfluß bzw. die Abflußleistung verbessert wird. Eine weitere Gruppe besteht aus Medikamenten, welche die Kammerwasserproduktion drosseln, wie z.B. Carboanhydrasehemmer und unter gewissen Bedingungen Atropin. LEYDHECKER betont jedoch, daß noch zu wenig erforscht ist, ob die Medikamente nur so wirken oder ob nicht beide Wirkungen kombiniert sein können. "Die eine Miosis hervorrufenden Medikamente werden nach ihren unterschiedlichen pharmakologischen Angriffspunkten in verschiedene Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1) .

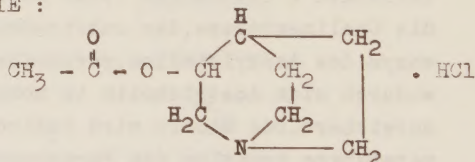
Direkte Parasympathikomimetika imitieren die Wirkung des Acetylcholins als Überträgersubstanz an den postganglionären Nervenfasern und bewirken eine direkte Stimulierung der parasympathischen Sphinkterfasern (LEYDHECKER). Die zweite Gruppe hemmt die Cholinesterase, das substratspezifische Abbauenzym des Acetylcholins, reversibel bzw. irreversibel, wodurch sich Acetylcholin in hoher Konzentration anreichert. Die Miosis wird indirekt durch eine verstärkte Funktion des Parasympathikus bewirkt.

Tabelle 1 : Direkte und indirekte Para -
sympathikomimetika (nach HEILMANN)

Direkte Parasympathikomimetika (Cholinergika)	Indirekte Parasympathikomimetika (Anticholinesterasen)
Acetylcholin Metacholin Pilocarpin Aceclidine Carbachol	Reversible Anticholinesterasen Physostigmin Neostigmin Pyridostigmin Distigminbromid Demecariumbromid Irreversible Anticholinesterasen Flustigmin Paraoxon Echothiopat

Aceclidine* ist ein Parasympathikomimetikum mit Anticholinesteraseaktivität und einer direkten Wirkung auf die motorische Endplatte (RIEGEL, LEYDECKER , MEYTHALER).

PHARMAKOLOGIE :



Strukturformel des Aceclidine

Aceclidine wurde 1960 von RUBITZOV und MIKLINA synthetisiert. Das Aceclidinehydrochlorid besitzt ein Molekulargewicht von 205,5 . Eine 2% Lösung

- 2 -

* Aceclidine oder 3-Acetoxychinuclidin - HCl ist als GlaucoStat^R der Firma Chibret im Handel

entspricht einer 0,097 molaren Lösung. Seine starke parasympathikomimetische Wirkung wird durch Atropin aufgehoben. Die DL_{50} - Werte sind 0,116 g/kg bei der Maus und 0,105 g/Kg bei der Ratte. Das Medikament zeigt nach **BASTIDE** eine gute lokale okulare Verträglichkeit auch während einer Langzeittherapie. Die leichte Hyperämie der Bindehaut, leichtes Brennen in den Augen und gelegentlicher Niesreiz verschwinden nach den ersten Instillationen.

Aceclidine liegt als Trockensubstanz vor, ist also praktisch unbegrenzt haltbar, und es wird erst kurz vor der ersten Anwendung mit der in der Packung mitgelieferten Pufferlösung vermischt. In gelöstem Zustand sind die Augentropfen etwa 3 Wochen bei kühler Lagerung haltbar (Angabe des Herstellers).

Zusammensetzung der gebrauchsfertig angesetzten Lösung:

3-Acetoxychinclidin - Hcl	2,0
Borsäure	1,8
Natriumtetraborat	0,13
Aqua dest.	ad 100 ml

Aceclidine liegt in den Augentropfen in einer 2% Konzentration vor.

MASHKOVSKI und ZAITZEVA fanden bei der pharmakologischen Untersuchung eine acht Mal stärkere parasympathikomimetische Wirkung als bei Pilocarbin, **PICCINELLI** bei Versuchen an isolierter Pferdeiris bei einer Aceclidinekonzentration von 1 : 1 Million eine starke Kontraktion der Muskelfasern.

Um eine gleich starke Kontraktion durch Pilocarpin zu erzielen, mußte dessen Konzentration um das 10 fache erhöht werden. Nach ROUHER tritt die Wirkung 30 Minuten nach der Einträufelung ein, um nach 90 Minuten ihr Maximum zu erreichen, und dies etwa 6 Stunden lang zu halten. Die Wirkung klingt nach 24 Stunden ab. Aceclidine bewirkt eine intensive Drucksenkung beim Glaukomkranken und Gesunden (LIEBERMANN und LEOPOLD, u.a.). Diese Drucksenkung wird wie bei anderen Cholinergika durch eine Erhöhung des Kammerwasserabflusses erreicht (ETIENNE u. Mitarbeiter). Nach LIEBERMANN und LEYDHECKER soll es den Druck senken, ohne die Abflußleistung zu verändern; nach ETIENNE dagegen den Abfluß des Kammerwassers verbessern. JUGLIO beschreibt daneben noch den Effekt einer Drosselung der Kammerwasserproduktion. Nach ROMANO besitzt Aceclidine gegenüber anderen Parasympathikomimetika die Vorteile der Stabilität, der guten Hornhautdurchdringung und der Haltbarkeit. Alle Autoren beschreiben Aceclidine als ein gutes drucksenkendes Miotikum, das in seiner Wirkungsweise dem Pilocarpin gleichwertig ist, bei dem die akkommodative Myopie jedoch geringer ist als beim Pilocarpin (MEYTHALER). Sie empfehlen Aceclidine deshalb vorwiegend für jüngere Glaukomkranke oder für den Fall, daß Pilocarpin nicht mehr vertragen wird. Da jeder Glaukompatient bis an das Ende seiner Tage 4 Mal täglich das ihm entsprechende Medikament ins Auge träufeln muß, erhebt sich die Frage nach dessen Verträglichkeit für die Gewebe des Auges.

Mit Hilfe der modernen Gewebekultur ist es möglich geworden, Irisgewebe und Linsenepithel für längere Zeit am Leben zu erhalten. Derart überlebende Gewebe bilden ein brauchbares Modell zu pharmakologischen und Stoffwechsel - Untersuchungen. Nach MAYER sieht man bereits am 4. Inkubationstag die ersten Epithelzellen, die nach 5 Wochen einen dichten Zellrasen darstellen. Irisgewebe wächst wesentlich langsamer als Linsenepithel und zeigt eine größere Empfindlichkeit gegenüber Erschütterungen oder Temperaturschwankungen. Nach einer Woche sieht man noch viel zerfasertes Irisgewebe in unveränderter Form.

In den vorliegenden, sich über 5 Tage erstreckenden Untersuchungen handelt es sich vorwiegend um überlebende Zellen, welche noch keine grundlegenden morphologischen Umwandlungen durchgemacht haben und die sich deshalb ohne weiteres mit den ursprünglichen Augengeweben vergleichen lassen. Die Kultivierung von Irisgewebe und Linsenepithel erlaubt es, die unmittelbaren Einwirkungen des Aceclidins auf den Stoffwechsel der Zellen und damit auch auf ihren Sauerstoff - und Glucoseverbrauch zu untersuchen.

B. Material und Methoden

Entsprechend den Veröffentlichungen von MAYER und MAYER u. SCHROTT über die Stoffwechselwirkungen von Pilocarpin, Cortison, Methylprednisolon und Naphthochinon auf überlebende Zellen von Iris und Linsen -

epithel erfolgte das methodische Vorgehen bei dieser Arbeit.

Das Nährmedium bestand aus TCM 199 mit 20% standardisiertem Kälberserum der Behringwerke unter Zufügen einer Penicillin - Streptomycin - Lösung. Das Nährmedium wurde nach seiner Fertigstellung zusätzlich steril filtriert. Das normale Medium hatte stets einen pH von 7,2. Medium mit 1% und 2% Aceclidine wurde aus der Trockensubstanz unter Verwendung der in der Packung mitgelieferten Pufferlösung hergestellt. Der pH mußte daher bei 1% und 2% Medium immer mit Natriumbicarbonat korrigiert werden, denn erfahrungsgemäß gedeihen Gewebekulturen in leicht sauerem Bereich unter pH 7 - 6,9 nicht mehr.

Verwendung fanden nur Augen von frisch geschlachteten Kälbern. Die Bulbi waren unter sterilen Bedingungen in maximal 2 Stunden nach der Schlachtung präpariert, um irreversible Zellschäden so weit wie möglich zu vermeiden. Die Bulbi mußten zunächst mit Aqua bidest. gereinigt werden. Eine zunächst vorgenommene Spülung mit einer Penicillin - Lösung erwies sich später als überflüssig. Die Vorderkammer wurde mit einer Rasierklinge am Limbus eröffnet, mit Schere und Pinzette die Hornhaut, mit einer Faßpinzette die Iris entfernt. Nun war es möglich, die Iris in einer Petrischale in kleine Stückchen zu schneiden und anschließend mit einer Analysenwaage zu wiegen. Das mittlere Feuchtgewicht der eingewogenen Anteile lag bei etwa 10 mg.

Die Linsenkapsel wurde entlang des Äquators durchgeschnitten und das Epithelhäutchen mit einer Pinzette abgezogen. Hier betrug das mittlere Feuchtgewicht von Linsenkapsel mit anhaftendem Epithel ca. 7,6 mg.

Iris und Linsenepithel wurden in vorbereitete sterile Gefäße mit 2 ml Nährmedium gebracht. Sie verblieben 5 Tage bei 37° C im Wärmeschrank. Am fünften Tag erfolgte eine biomikroskopische Kontrolle der inkubierten Gewebe hinsichtlich des Überlebens ihrer Zellen oder gar neu gewachsener Anteile. Danach wurde der Glucoseverbrauch mit Hilfe des Glucotests von Boehringer im Eppendorf - Photometer unter Berücksichtigung einer mitgeführten Standardlösung bestimmt. Das Prinzip des Glucotests beruht darauf, daß das spezifische Enzym Glucoseoxydase Glucose zu Gluconolacton oxydiert, das in wässriger Lösung in Gluconsäure übergeht.



Das hierbei entstehende Wasserstoffperoxyd dehydriert in Gegenwart von Peroxydase o-Dianisidin unter Bildung eines grünen Farbstoffes.



Dessen Farbintensität ist direkt proportional der Glucosekonzentration und wird bei einer Wellenlänge zwischen 430 nm und 480 nm gemessen.

Mit Iris und Linsenepithel wurden mindestens 30 Einzelmessungen durchgeführt und zwar mit normalem Medium und solchem mit Zusatz von 1% und 2% Aceclidine.

Für die statistische Auswertung der gemessenen Werte war es notwendig, die Mittelwerte und Standardabweichungen zu bestimmen. Die unterschiedlichen, voneinander unabhängigen Werte ließen sich durch t-Tests miteinander vergleichen. Nach LINDNER ergibt sich für

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s} \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

wobei

$$s^2 = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} \left[\sum_{i=1}^{n_1} (x_{1i} - \bar{x}_1)^2 + \sum_{i=1}^{n_2} (x_{2i} - \bar{x}_2)^2 \right]$$

Die geprüften Reihen weichen im Mittel mit der entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeit p voneinander ab, wenn die berechneten t-Werte die für die verschiedenen Irrtumswahrscheinlichkeiten tabellierten Werte überschreiten.

C. Ergebnisse

a. Biomikroskopie

Die Abbildungen 1a, 2a und 2b zeigen Linsenepithel und Irisgewebe nach einer 5-tägigen Inkubation in 1% Aceclidine enthaltendem Medium



Abb.1a : Überlebendes Linsenepithel in 1%
 Aceclidine enthaltendem Medium nach 5 tägiger
 Inkubation, Vergrößerung 1 : 35

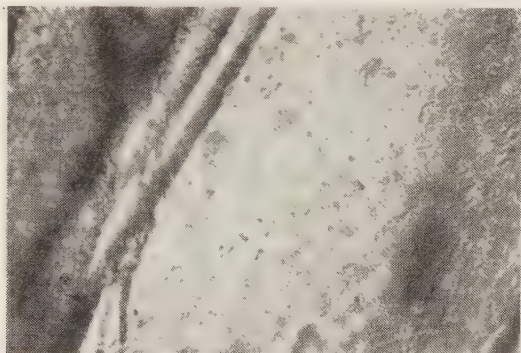


Abb.1b : Überlebendes Linsenepithel an einem
 5 Tage lang inkubierten Häutchen in normalem
 Medium

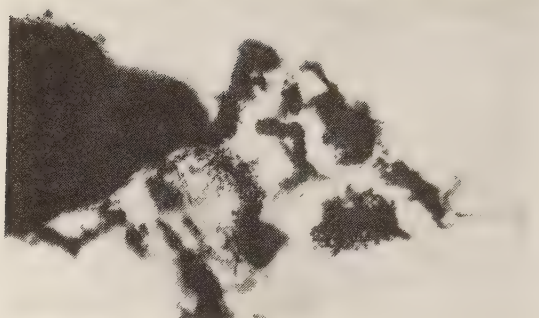


Abb.2a :

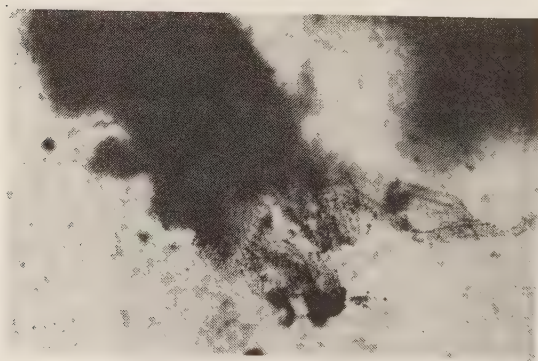


Abb.2b : Iriszupfpräparat nach 5 Tage dauernder
Inkubation in 1% Aceclidine enthaltendem Medium,
Vergrößerung 1 : 35

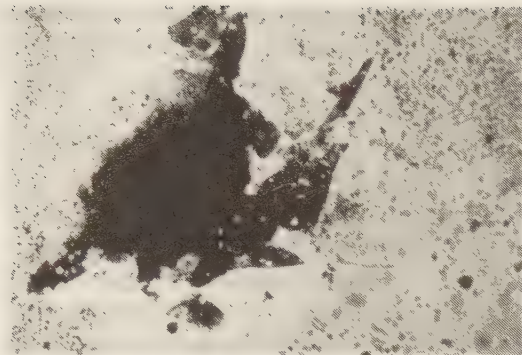


Abb.3a : Iris nach 4½ wöchiger Inkubation in normalem Medium

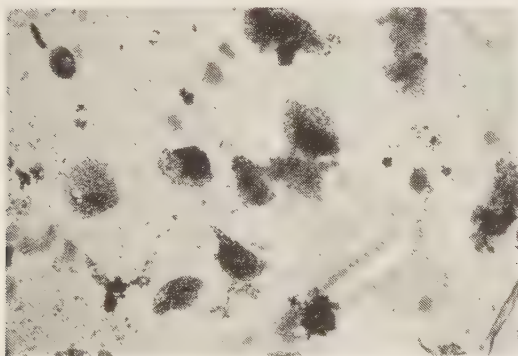


Abb.3b : Einzelne Iriszellen nach 3 monatiger Inkubation in normalem Medium

bei einer Vergrößerung von 1 : 35. Nach Vergleichen mit Fotomaterial von U. MAYER handelt es sich bei beiden Geweben um intakt überlebende Zellen. Die Zellen des Linsenepithels zeigen eine helle, kugelige bis polygonale Gestalt mit pflastersteinartiger Anordnung. Einige Zellkerne sind deutlich erkennbar. Vereinzelte Zellen am Rande der zellfreien Lücke erscheinen vergrößert und polymorph, was als erster Ansatz zur Regeneration durch Zellteilung zur späteren Schließung der Lücke zu deuten ist. Diese Wachstumsveränderungen finden sich deutlich schwächer ausgeprägt als in Kulturen der gleichen Zellen in normalem Medium ohne Zusatz von Aceclidine (Abb. 3a, 3b). Das Irisgewebe (Abb. 2a u. 2b) zeigt noch keine fibroblastenartigen Zellfortsätze. Nach U. MAYER ist ein ausgesprochenes Wachstum erst ab der 5. Inkubationswoche zu erwarten; demnach ist die Überlebensfähigkeit dieser Zellen erst nach 3 - 4 Wochen biomikroskopisch zu sichern. Ein Überleben der Zellen geht außerdem aus WARBURG - Untersuchungen hervor. Demnach lässt sich der gemessene Glucoseverbrauch durch den Stoffwechsel dieser Zellen erklären. In parallel ohne Gewebeeinsaat inkubiertem Medium ließ sich kein Glucoseverbrauch nachweisen.

b. Glucoseverbrauch

Aus den Abbildungen 4 und 5 lassen sich folgende Werte erkennen : der Glucoseverbrauch des Linsen =

epithels sank nach Zufügen von 1g Aceclidine auf 100 ml Medium in 5 Tagen von 6,1 mg auf 2,4 mg/mg Feuchtgewicht und nach Zufügen von 2 g Aceclidine auf 100 ml Medium auf 1,4 mg/mg Feuchtgewicht. Ähnliche Werte erbrachten die Versuche am Iris - gewebe : Nach Zufügen der gleichen Menge Aceclidine sanken die Werte von 7,1 mg auf 1,4 mg (1%) und 0.47 mg/mg Feuchtgewicht (2%). Bei allen Messungen war die Irrtumswahrscheinlichkeit sehr viel kleiner als 0,001.

Aus diesen Zahlen ist erkennbar, daß Aceclidine den Glucosestoffwechsel negativ beeinflußt. Bemerkenswert ist jedoch, daß der Glucoseverbrauch des Irisgewebes sehr viel stärker verringert ist als derjenige des Linsenepithels. Zum Anderen zeigt sich eine nur minimale Hemmung des Glucose - verbrauchs beim Linsenepithel im Vergleich der 1% mit der 2% Reihe ; beim Irisgewebe ist diese jedoch beträchtlich.

Tabelle 2 : Glucoseverbrauch des Linsenepithels
in mg/mg Feuchtgewicht für normales, 1% und 2%
Aceclidin enthaltenes Medium

Einzelwerte	normales Medium	Glaucostatzusatz	
		1%	2%
	6,4	1,4	1,7
	6,2	2,1	1,5
	6,1	2,1	3,0
	4,1	1,5	1,1
	4,6	1,9	1,6
	4,8	2,1	1,5
	6,2	1,1	2,0
	5,9	2,6	2,2
	6,3	2,5	2,2
	6,4	1,2	2,4
	4,8	1,1	2,2
	7,0	2,8	1,8
	4,4	1,7	1,7
	5,2	1,8	1,9
	7,8	3,7	0,5
	8,7	3,5	0,6
	5,3	2,7	0,8
	4,5	2,7	0,6
	7,2	2,9	0,8
	6,9	3,0	1,2
	5,2	2,6	1,2
	8,1	2,4	0,7
	6,5	4,0	0,7
	5,5	3,2	1,5
	6,8	2,7	0,6
	7,1	3,2	0,8
	6,7	3,2	0,9
	6,3	2,3	1,0
	5,8	3,1	1,2
	6,3	1,7	2,2
Mittelwerte	6,1	2,4	1,4
Standardabweichung	1,12	0,66	0,65

Tabelle 3 : Glucoseverbrauch des Irisgewebes in
mg/ mg Feuchtgewicht für normales, 1% und 2%
Aceclidin enthaltendes Medium

	normales Medium	Glaucostatzusatz	
		1%	2%
Einzelwerte	5,9	0,8	0,5
	10,8	1,8	0,1
	5,9	2,0	0,3
	9,3	1,7	0,1
	4,9	1,7	0,3
	5,4	1,7	0,3
	6,4	3,8	1,0
	7,4	0,9	0,1
	8,7	1,5	0,8
	10,4	2,0	1,2
	9,5	1,6	0,3
	6,0	0,9	0,8
	9,7	1,4	0,4
	6,2	0,7	0,7
	9,1	2,4	0,1
	4,8	1,9	0,2
	6,0	1,7	0,7
	6,6	0,9	0,2
	5,9	1,2	0,6
	6,3	0,7	0,5
	10,2	1,0	1,6
	5,6	0,8	0,5
	6,4	0,7	0,8
	7,3	1,3	0,4
	6,6	0,9	0,1
	4,2	1,1	0,2
	7,8	1,3	0,2
	5,3	1,2	0,4
	6,5	1,4	0,3
	7,4	2,3	0,4
Mittelwerte	7,1	1,4	0,47
Standardabweichung	1,82	0,66	0,37

mg/mg/5 Tage

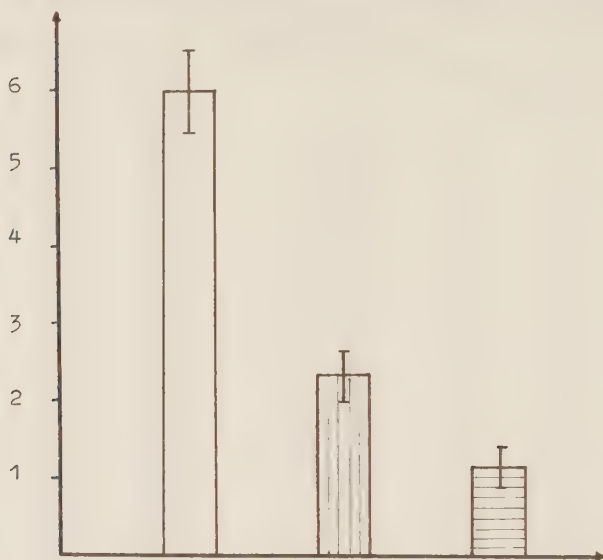


Abb.4 : Glucoseverbrauch des Linsenepithels
nach Zusatz von Aceclidine, $p \ll 0,001$

Anzahl der Einzelwerte = 30,  ohne,

 mit 1% Aceclidine,  mit 2%

Aceclidine enthaltendem Medium;

I = Standardabweichung

mg/mg/5 Tage

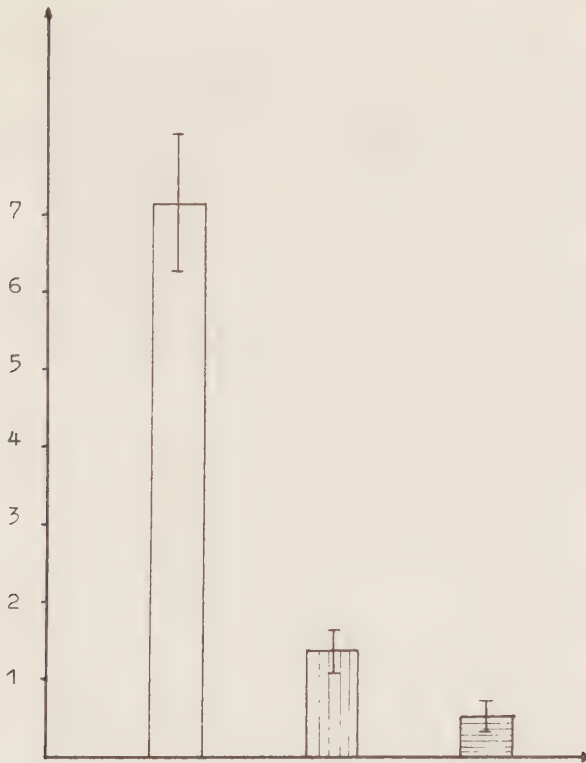


Abb. 5 : Glucoseverbrauch des Irisgewebes
nach Zusatz von Aceclidine, $p \ll 0,001$,
Anzahl der Einzelwerte = 30,  ohne,
 mit 1% Aceclidine,  mit 2%
Aceclidine enthaltendem Medium;
I = Standardabweichung

D. Diskussion

Zum Vergleich stehen analoge Versuche von U.MAYER mit Pilocarpin. Es ergeben sich keine signifikanten Verminderungen des Glucoseverbrauchs bei einer Einwirkung von Pilocarpin. Es wird in diesem Zusammenhang von VAN HEYNINGEN berichtet, daß die Glucose - 6 - Phosphat - Dehydrogenase zu 30% durch Pilocarpin gehemmt wird. Welche Enzyme des Zuckerstoffwechsels das Aceclidine entweder im Epithel oder im Irisgewebe angreift oder gar hemmt, und wie stark Aceclidine sie hemmt, ist noch unzureichend untersucht. Ebenso wenig findet sich bis jetzt der Einfluß des Aceclidine auf den Sauerstoffverbrauch von Irisgewebe und Linsenepithel geklärt. Nach Versuchen von U.MAYER geht der Sauerstoffverbrauch bei 2% Pilocarpin in allen Zellkulturen gänzlich zurück. Bei einer Konzentration von 0,5 mg auf 100 ml Medium sinkt der Sauerstoffverbrauch des Linsenepithels deutlich ab, während derjenige des Irisgewebes ansteigt. Analoge Ergebnisse stehen für das Aceclidine aus. Für MAYER liegt der Schluß nahe, "daß die unterschiedlichen Reaktionen von Epithel und Iris einander kompensieren". So sei an dieser Stelle auf SCHROTT hingewiesen, der beschrieb, wie Cortison den Glucoseverbrauch von Linsenepithel negativ, denjenigen des Irisgewebes hingegen positiv beeinflusst. Derartige, bezüglich des Glucoseverbrauchs unterschiedliche Reaktionen beider Gewebe kamen in den vorliegenden Ergebnissen nur andeutungsweise zum Ausdruck.

Überdies gibt es in der Literatur keine einheitliche Auffassung über die Toxizität von Aceclidine und Pilocarpin. Für BASTIDE weisen beide Substanzen im Tierexperiment eine starken Parasympathikomimetika entsprechende Toxizität auf. Hingegen schreibt YANKLOWITZ 1965, daß die DL_{50} - Werte für Aceclidine fast doppelt so hoch sind als beim Pilocarpin, Aceclidine also weniger toxisch sei als Pilocarpin.

Zu berücksichtigen ist weiterhin, daß in den vorliegenden Untersuchungen Linsenepithel und Irisgewebe direkt mit 2% Aceclidine in Berührung kam, was eine an sich unphysiologische Gegebenheit darstellt. Nach der Applikation in den Bindehautsack kommen Konzentrationen von 2%, 1% oder 0,5% sicherlich nicht in das Kammerwasser. Hornhautkontakt und Verweildauer im Auge sind bei Augentropfen äußerst kurz. HEILMANN berichtet in diesem Zusammenhang, daß 90% einer wässrigen Lösung innerhalb der ersten Minute nach der Applikation eliminiert sind. Nach MÜLLER und Mitarbeiter gelangt nach Einträufelung einer 2% Pilocarpinlösung nur $\frac{1}{5}$ der Menge in das Kammerwasser. Über die Konzentration des Aceclidins im Kammerwasser ließen sich in der Literatur keine Angaben finden.

Da bei Irisgewebe und Linsenepithel in der 2% Reihe noch Glucose utlilisiert wird, erscheint der Einfluß des Aceclidine auf den Glucosestoffwechsel sogar in dieser Konzentration als noch tolerabel, also in den pharmakologisch vorkommenden Verdünnungen als ausgesprochen verträglich.

E. Zusammenfassung

In Gewebekulturen wurde der Glucoseverbrauch von überlebenden Linsenepithelien und Irisgewebe gemessen. Die Messung erfolgte nach 5 - tägiger Kultivierung einmal ohne, dann mit Zusatz von 1 g Aceclidine auf 100 ml Medium (1%), schließlich mit Zusatz von 2 g Aceclidine auf 100 ml Medium (2%) mit Hilfe des Glucotests von BOEHRINGER. Der Glucoseverbrauch des Linsenepithels sank auf etwa $\frac{1}{3}$ (1%) und $\frac{1}{4}$ (2%) gegenüber dem Ausgangswert, derjenige des Irisgewebes auf $\frac{1}{5}$ (1%) und $\frac{1}{15}$ (2%). Aceclidine beeinflusst demnach den Glucosestoffwechsel sehr deutlich.

Literatur

- AGUGINI, G., STECCHI, G.: L' aceclidina nel glaucoma cronico primario ad angolo aperto, già trattato con pilocarpina : confronto fra i due farmaci. Ann. Ottal. 94:1-8 (1968)
- BASTIDE, P., TRONCHE, P., ROUHER, F.: Aceclidin, ein neues drucksenkendes Mioticum. Pharmakologische und klinische Untersuchungen. Arzneimittelforschung 18:322-4 (1968)
- BRANCATO, R., BOSCHI, C.: Un nuovo ipotensivo oculare: l' aceclidina. Ann. Ottal. 44: 1076-85 (1968)
- BRIAN, B., BOLTRALIK, J.J., THOM, L.: Ophthalmic bioavailability. Corneal penetration of aceclidine (3-acetoxychinuclidine) into rabbit eye using a perfusion technique. J. Pharm. Sci. 63: 633-5 (1974)
- COLLIGNON, J., PRIJOT, E.: Effet d'un collyre associant l'aceclidine et l'adrenaline sur la pression oculaire de patients atteints de glaucoma à angle ouvert. Ophtalmologica 161:394-401 (1970)
- DEMAILLY, Ph.: Place de l'aceclidine dans le traitement du glaucome chronique simple à angle ouvert. Arch. Ophtal. 28:735-44 (1968)
- ETIENNE, R., BARUT, Ch., GONZALES-BOUCHON, J.: Un nouvel hypotenseur oculaire: l' aceclidine. Ann. Oculist. 200: 287-92 (1967)
- FECHNER, P.U., TEICHMANN, K.D., WEYRAUCH, W.: Accommodative effects of aceclidine in the treatment of glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 79: 104 - 6 (1975)

- FRANCOIS, J., GOES, F.: Ultrasonographic comparative study of the effect of pilocarpin and aceclidine on the eye components. *Ophtalmologica* 168: 299 - 307 (1974)
- HÖLLER, D.: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Glauco-stat auf den Augeninnendruck bei Glaukompatienten. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 154: 92-94 (1969)
- HEILMANN, K.: Medikamentöse Glaukomtherapie. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1974
- JUGLIO, N.: Meccanismo dell'ipotensione oculare dell'aceclidina. *Minerva Oftalmol.* 12: 59-61 (1970)
- KAMILOV, M. K., ARUSTAMOVA, A. T.: Aceclidine in the treatment of glaucoma. *Oftalmologiceskij Zurnal* 22: 3-4 (1967) Rus/Odessa
- KRIEGLSTEIN, G. K.: Pharmakologische Grundlagen der Therapie mit Miotika. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 163: 471 - 6 (1973)
- LEOPOLD, J. H.: Trends in ocular therapy. *Am. J. Ophtal.* 65 : 297 - 317 (1968)
- LEPRI, G., TOTA, G.: L'azione dell' aceclidina nell'ipertensione oculare. *Ann. Ottal.* 93: 634-40 (1967)
- LEYDHECKER, W.: Glaukom, ein Handbuch. S. 396, 516-520, 521, 528. Springer - Verlag 1973
- LEYDHECKER, W.: Glaukom in der Praxis. S. 129, 16-18 Springer- Verlag (1973)
- LEYDHECKER, W.: Grundriß der Augenheilkunde. S. 173 Springer - Verlag (1975)
- LIEBERMANN, Th. W., LEOPOLD, J. H.: The use of aceclidine in the treatment of glaucoma. (Its effect on intraocular pressure and facility of aqueous humour outflow as compared to that of pilo -

- carpine.Am.J.Ophtal.64: 405-15 (1967)
- LINDNER,A.: Statistische Methoden,S.465,
Birkhäuser - Verlag (1964)
- MASHKOVSKI,M.D.,ZAITZEVA,K.A.: Pharmacological
evaluation of aceclidine.Farmakol.Toxikol.
23: 398 (1960)
- MAYER,U.:Wirkung des Pilocarpins auf den Stoff-
wechsel von überlebenden Linsenepithelien
und Irisgewebe.Klin.Mbl.Augenheilk.168:
531 - 7 (1976)
- MAYER,U.,SCHROTT,R.: Cortison und Linsenepithel bzw.
Irisgewebe.Albrecht v.Graefes Arch.klin.
exp.Pphtal. 198:101-104 (1976)
- MAZZA,C.,MAZZILLI,G.: Uteriore contributo all'azione
dell' aceclidina sulla ipertensione oculare.
Ann.Otta 93:1430-36 (1967)
- MAZZILLI,G.,MAZZA,C.: Risultati clinici di un nuovo
ipotesivo oculare: il cloridrato di
3-acetossi chinuclidina.Ann.Ottal.93:
745-9 (1967)
- MEYTHALER,H.,RUPPERT,W.: Vergleichende Untersuchungen
über den myopisierenden und miotischen Effect
von Pilocarpin und Aceclidine (Glaucostat).
Albrecht v.Graefes Arch.181: Heft 3:
234-45 (1971)
- PICCINELLI,B.: Azione dell'aceclidina sui muscoli
isolati dell'iride di cavallo.Ann.Ottal.
95:561-4 (1969)
- PILZ,A.,LOMMATZSCH,P.,ULRICH,W.D.: Experimentelle
und klinische Untersuchungen mit Aceclidine
(Glaucostat) Ophtalmologica 168:376-91 (1974)

- RIEGEL, D., LEYDHECKER, W.: Erfahrungen mit Aceclidine
bei der Behandlung von Glaucoma simplex.
Klin.Mbl.Augenheilk. 151: 882-5 (1967)
- ROMANO, J.H.: Double-blind cross-over comparison of
aceclidin and pilocarpine in open-angle
glaucoma. Brit.J.Ophtal. 54: 510-21 (1970)
- ROUHER, F.: Complement d'expertise clinique. Revue
Chibret Nr.47 (1966)

Herrn Professor Dr.E.Schreck danke ich für
die Bereitstellung eines wissenschaftlichen
Arbeitsplatzes, Frau Priv.Doiz.Dr.med.U.Mayer
für ihre freundliche und immerwährende Unter -
stützung und Anregung bei der Arbeit sowie
Frl.Bendrich für die praktische Hilfe im Labor.

LEBENS LAUF

Am 3.9.1950 wurde ich, Gisela Dengler, geb. Frank, als Tochter des Dr. med. Ludwig Frank und dessen Ehefrau Lieselotte, geb. Müller, in Hersbruck geboren.

Von 1956 - 1960 besuchte ich die Volksschule in Hersbruck, dann das dortige Gymnasium und das Dientzenhofergymnasium in Bamberg. Im Sommer 1970 legte ich in Bamberg die Reifeprüfung ab.

Im Sommer 1971 immatrikulierte ich mich an der Universität Würzburg für das Fach Medizin.

Nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung am Ende des Wintersemesters 1971/72 setzte ich mein Studium an der Friedrich - Alexander - Universität fort. Am Ende des Wintersemesters 1973/74 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Im August 1977 möchte ich die ärztliche Prüfung beendet haben.

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197